

## A Case of Cholangiocellular Carcinoma Associated with Leukocytosis

Yosuke IKARI<sup>1)</sup>, Satoru ISHIDA<sup>2)</sup>, Kaoru IWATA<sup>2)</sup>,  
Takayuki HANANO<sup>2)</sup>, Genryu HIRANO<sup>2)</sup>, Yasuaki TAKEYAMA<sup>2)</sup>,  
Masanori YOKOYAMA<sup>2)</sup>, Makoto IRIE<sup>2)</sup>, Satoshi SHAKADO<sup>2)</sup>,  
Tetsuro SOHDA<sup>2)</sup> and Shotaro SAKISAKA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Fukuoka University Hospital Postgraduate Clinical Training Center*

<sup>2)</sup> *Department of Gastroenterology and Medicine, Fukuoka University Faculty of Medicine*

**Abstract :** A 55-year-old male was admitted to our hospital due to the presence of a liver tumor. Laboratory data showed leukocytosis. We diagnosed the tumor to be a cholangiocellular carcinoma with paraneoplastic leukocytosis by abdominal computed tomography, histological examinations of the tumor and the clinical course. Although the serum level of granulocyte-colony stimulating factor was high, immunohistochemical staining revealed that the tumor cells do not produce granulocyte-colony stimulating factor. Since the serum levels of both C-reactive protein and interleukin-6 increased, we speculate that cytokines, such as interleukin-6 produced by lymphocytes and macrophages, are thus involved in these paraneoplastic phenomena.

**Key words :** Cholangiocellular carcinoma, Leukocytosis, Paraneoplastic syndrome

### 白血球増多を伴った胆管細胞癌の1例

猪狩 洋介<sup>1)</sup> 石田 哲<sup>2)</sup> 岩田 郁<sup>2)</sup>  
花野 貴幸<sup>2)</sup> 平野 玄竜<sup>2)</sup> 竹山 康章<sup>2)</sup>  
横山 昌典<sup>2)</sup> 入江 真<sup>2)</sup> 釈迦堂 敏<sup>2)</sup>  
早田 哲郎<sup>2)</sup> 向坂彰太郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup> 福岡大学医学部消化器内科

**要旨 :** 55歳の男性。肝腫瘍精査のため入院となった。入院時検査所見で白血球が増加していた。肝腫瘍は精査の結果、胆管細胞癌と診断された。白血球増多に関しては感染症を考え精査を行い、抗生剤投与も行ったが、経過から感染症は否定的となり、腫瘍随伴症候群が疑われた。血中の顆粒球コロニー刺激因子は高値であったが、腫瘍組織における免疫染色では陰性であった。本症例では、白血球増多の他、CRP上昇を伴っており、血中インターロイキン-6が高値であったことから、癌免疫に関連するリンパ球やマクロファージ由来のサイトカインが、白血球増多やCRP上昇といった腫瘍随伴症候を引き起こしたものと考えられた。

**キーワード :** 胆管細胞癌, 白血球増多, 腫瘍随伴症候群

## はじめに

腫瘍随伴症候群は、進行癌において時に見られるもので、肺の大細胞癌における白血球増多症や肝細胞癌における低血糖などがよく知られている<sup>1)5)</sup>。腫瘍随伴症候群の多くは、癌細胞がある生物活性物質を過剰産生することに起因するが、その他、免疫学的機序で起こるものもあり、その原因は多彩である。胆管細胞癌は原発性肝癌のうちの約5%にみられる比較的まれで、かつ予後不良の悪性腫瘍である<sup>6)</sup>。しかし、この胆管細胞癌における腫瘍随伴症候群の報告は少ない。我々は白血球増多を伴った胆管細胞癌の1例を経験した。白血球増多をきたす機序など興味深い症例であり報告する。

## 症 例

患者：55歳，男性

主訴：右季肋部の違和感

既往歴：輸血歴なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：飲酒は焼酎1.5合/日を30年間，喫煙歴はなかった。

現病歴：2004年11月の健康診断にて脂肪肝を指摘された。2006年2月，右季肋部に違和感を自覚したが放置し

ていた。同年5月に検診を受けた際、腹部超音波検査にて、肝腫瘍を指摘されたため、5月31日に精査加療目的にて当院へ入院となった。

入院時現症：身長：168.2cm，体重：61.7kg，BMI：21.8。体温36.2。血圧112/72mmHg，脈拍80回/分，整。頭頸部・胸部：異常なし。表在リンパ節は触知せず。腹部は平坦，軟で静脈怒張なし。肝脾触知せず，圧痛なし。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査では、末梢血において白血球数が10,100/ $\mu$ lと増加していた。白血球分画は正常であり、核の左方移動はなかった。赤血球数と血小板数は正常値であった。生化学検査では、肝逸脱酵素の軽度上昇，胆道系酵素，CRPの上昇があった。ウイルスマーカーはHBs抗原，HCV抗体ともに陰性であり，CEA，CA19-9，AFPなどの腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であった。白血球上昇に関する因子として、血中の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）とインターロイキン6（IL-6）を測定したところ、両者とも高値であった。

腹部造影CT：肝右葉に径75mm大のlow density areaがあり，同部位は造影早期相，後期相ともにenhanceされず，辺縁のみがenhanceされていた。また，腫瘍の末梢側の肝内胆管が拡張していた（Fig. 1）。

肝腫瘍生検：消化管にも異常なく，転移性肝癌の可能性が低かったため，胆管細胞癌を疑い，確定診断のため

Table 1. 入院時検査所見

血算		ウイルスマーカー	
WBC	10,100/ $\mu$ l	HBs 抗原	( - )
Band	0.0%	HCV 抗体	( - )
Seg	69.4%		
Eo	1.2%	腫瘍マーカー	
Lymp	20.7%	CEA	4.0ng/ml
RBC	416万/ $\mu$ l	CA19-9	<2U/ml
Hb	12.6g/dl	AFP	2.6ng/ml
Ht	40.3%	PIVKA-	32mAU/ml
Plt	32.0万/ $\mu$ l		
		血中サイトカイン	
生化学		G-CSF	61pg/ml (正常値：<28)
TP	7.1g/dl	IL-6	16.6pg/ml (正常値：<4.0)
Alb	3.1g/dl		
T-Bil	0.6mg/dl		
D-Bil	0.2mg/dl		
AST	411U/l		
ALT	651U/l		
LDH	3001U/l		
ALP	1,5541U/l		
-GTP	3481U/l		
ZTT	4.2KU		
TC	149mg/dl		
CRP	6.1mg/dl		

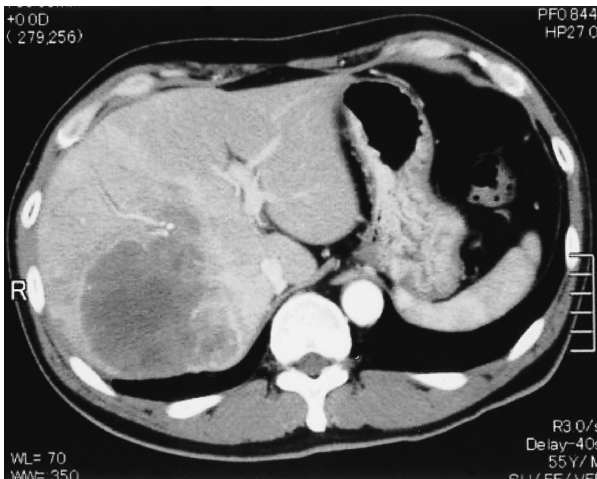


Fig. 1. 腹部造影 CT にて、内部が造影されない腫瘍が肝右葉に認められ、腫瘍近傍の肝内胆管は軽度拡張している。

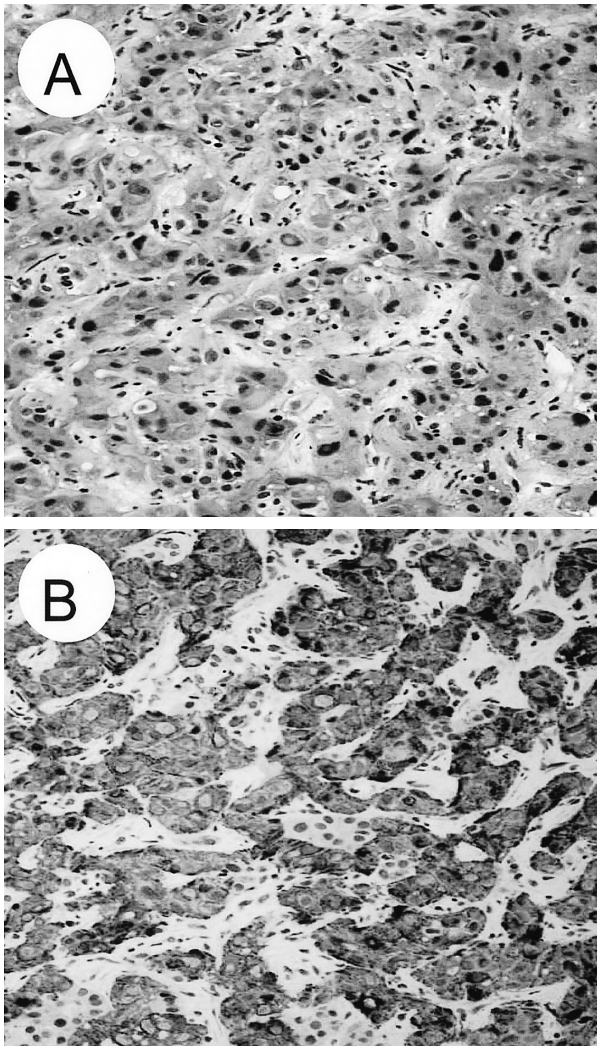


Fig. 2. 腫瘍生検組織を示す。異型細胞が管腔様配列を呈し、この異型細胞はサイトケラチン7が陽性であった (A: HE 染色, B: サイトケラチン7 染色)。

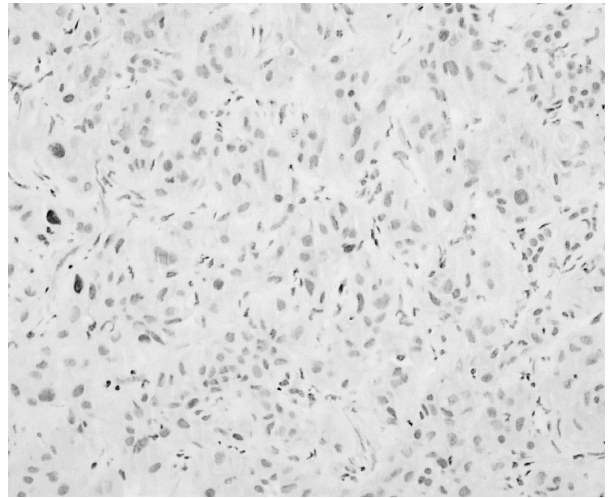


Fig. 3. G-CSF 染色は陰性であった。

に肝腫瘍生検を施行した。得られた組織の HE 染色では、異型細胞が管腔様配列を呈していた。胆管細胞のマーカーとして知られるサイトケラチン7の免疫染色にて異型細胞は陽性所見を呈した (Fig. 2)。画像所見、肝腫瘍生検結果から胆管細胞癌と診断した。尚、G-CSF に対する免疫染色では有意な陽性所見は得られなかった (Fig. 3)。

臨床経過：白血球増多などの炎症反応から、当初は細菌感染症を疑い、その感染巣の検索のため画像診断や各種の培養検査を行ったが、有意な所見は得られなかった。また、セフェム系抗生剤の投与も行ったが炎症所見の改善はみられなかったため、腫瘍随伴症候と考え、抗癌剤による化学療法を行うこととした。肝動脈内にリザーバカテーテルを留置し、5-FU 250mg/day と CDDP 10mg/day による化学療法を開始した。28日間の化学療法後、腫瘍径は縮小し、血清 ALP 値は改善傾向を示した。また、腫瘍の縮小とともに白血球数も改善した (Fig. 4)。

## 考 察

白血球増多を伴ったまれな胆管細胞癌の症例を経験した。腫瘍に随伴した血球異常として、赤血球増多症や血小板増多症も報告されている。赤血球増多症については、筆者らは肝細胞癌症例の検討から、癌細胞でのエリスロポエチン産生がその原因であることを証明している<sup>7)</sup>。また、血小板増多症については、その多くの症例においてトロンボポエチンが原因物質であったと報告されている<sup>8)</sup>。

腫瘍随伴症候群としての白血球増多は、肺癌では以前より多くの報告があり、その原因物質として癌細胞が産生する G-CSF が知られている。この G-CSF 産生を

伴った悪性腫瘍は、肺癌以外にも、甲状腺癌、膀胱癌、腎細胞癌といった様々な腫瘍において報告されてきた<sup>10)11)</sup>。しかし、胆管細胞癌での報告はまれである<sup>12)</sup>。癌細胞が産生した G-CSF により白血球の分化が促進され、白血球増多を引き起こす。しかし、本症例においては、血清 G-CSF 値は軽度上昇していたものの、免疫染色の結果から、腫瘍細胞における G-CSF 産生は明らかではなかった。

白血球増多に關する他の因子として、IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインがある。これらのサイトカインは、炎症細胞であるリンパ球やマクロファージによって産生される。癌細胞ごとにその程度はさまざまであるが、非特異的免疫反応として、これら炎症細胞の活性化が引き起こされる。IL-6 は骨髓に働き白血球や血

小板を上昇させ、また肝細胞に作用し血中 CRP の上昇を引き起こすことが知られている<sup>13)</sup>。これらの炎症細胞は G-CSF も産生することから、この時の白血球増多には G-CSF による白血球の分化促進作用も關連している (Fig. 5)。本症例は血中の G-CSF だけでなく、IL-6 も高値であったことや、白血球の他、CRP も上昇しており、血小板数もやや多い傾向にあったことなどから、それらの機序として、癌免疫に關する炎症細胞由来のサイトカインが引き起こしたものと推測した。

胆管細胞癌は抗癌剤抵抗性の腫瘍と考えられており、確立された化学療法はない。本症例はリザーバーからのシスプラチンと 5-FU 投与により、腫瘍の縮小傾向を認めた。腫瘍随伴症候群をきたす症例は特に予後不良なものが多い。しかし、癌に対する化学療法の進歩はめざま

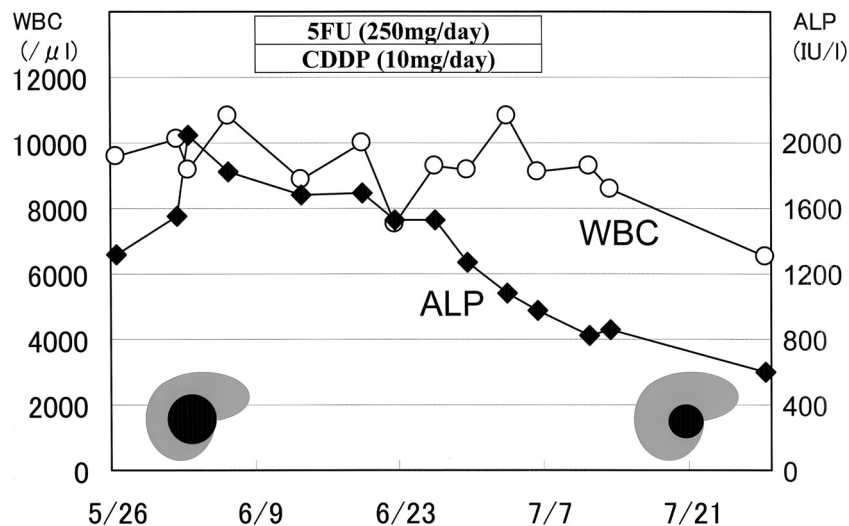


Fig. 4. 経過図を示す。化学療法により血清 ALP は低下し、腫瘍径は縮小した。白血球数は、腫瘍の縮小に伴い低下した。

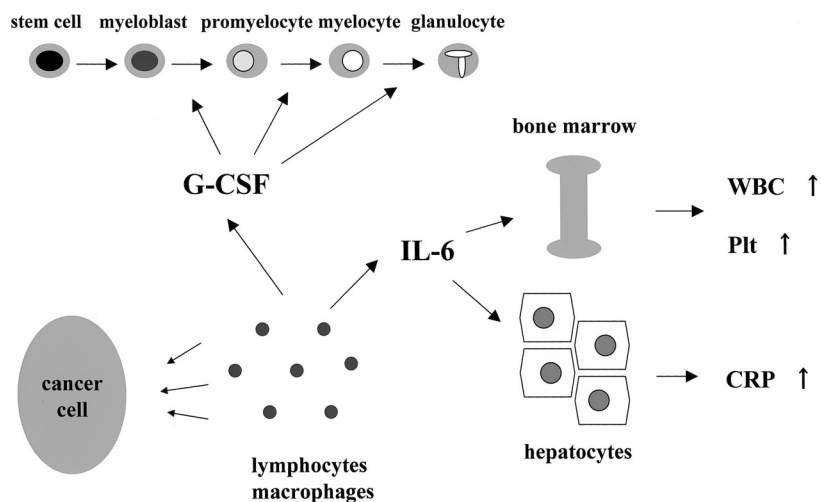


Fig. 5. 癌細胞に対する非特異的免疫反応として、リンパ球やマクロファージが活性化され IL-6 や G-CSF が産生される。その結果、白血球や血小板、CRP の上昇が引き起こされる。

しく、本症例においても予後の改善が期待される。

### 結 語

白血球増多を伴った胆管細胞癌のまれな1例を経験した。本症例の白血球増多は、癌細胞によるG-CSFの直接的な産生ではなく、癌免疫に関与する炎症細胞由来のサイトカインが引き起こしたものと推測された。

### 文 献

- 1) Shimasaki AK, Hirata K, Kawamura T, Kunibe N, Hirai K, Yoshimoto K, Hashimoto H, Nakahara Y, Mochizuki Y: The level of serum granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients with leukocytosis. *Intern Med* 31: 861-865, 1992.
- 2) 寺町政美, 宮本信昭, 山本恭通, 佐坂徳浩, 中村隆澄, 北村文夫: G-CSF産生腫瘍と考えられた肺大細胞癌の一例. *日本胸部疾患学会雑誌* 30: 1327-1332, 1992.
- 3) 阿部良行, 中村雅登, 加藤優子, 小川純一, 井上宏司, 多田伸彦: 顆粒球コロニー刺激因子産生肺癌の一例. *肺癌* 32: 279-284, 1992.
- 4) Yamaguchi M, Kamimura S, Takada J, Iwata K, Iida T, Kobayashi K, Nakano H, Okada Y, Fujiimi S, Sohda T, Hizuka N: Insulin-like growth factor II expression in hepatocellular carcinoma with alcoholic liver fibrosis accompanied by hypoglycaemia. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 47-51, 1998.
- 5) Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Tsay SH, Li CP, Chang FY, Lee SD, Lui WY, Chiang JH: Manifestations of hypercholesterolaemia, hypoglycaemia, erythrocytosis and hypercalcaemia in patients with hepatocellular carcinoma: report of two cases. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 807-810, 1999.
- 6) 山中若樹: 肝内胆管癌の病態と治療. *肝臓* 43: 175-184, 2002.
- 7) Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, Harada M, Shakado S, Mimura Y, Gondo K, Yoshitake M, Noguchi K, Hino T, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence. *Hepatology* 18: 1357-1362, 1993.
- 8) 猪俣絵里子, 早田哲郎, 中根英敏, 森原大輔, 廣瀬 統, 喜多村祐次, 岩田 郁, 入江 真, 竹山康章, 渡邊 洋, 向坂彰太郎: 高コレステロール血症, 血小板増多症, 低血糖を合併した肝細胞癌の1例. *日消誌* 104: 1231-1235, 2007.
- 9) Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR, Chiang JH, Chau GY, Lui WY, Lee CC, Chang FY, Lee SD: Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 10: 2472-2477, 2004.
- 10) 佐藤 勉, 山内尚文, 小林大介, 佐藤康史, 望月智博, 堀千鶴子, 渡辺直樹, 新津洋司郎: Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)産生腎癌. *臨床血液* 38: 1189-1193, 1997.
- 11) 角田雄一, 竹内文夫, 石井 龍, 平塚義治: 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)産生膀胱癌. *臨床泌尿器科* 54: 67-69, 2000.
- 12) Sohda T, Shiga H, Nakane H, Watanabe H, Takeshita M, Sakisaka S: Cholangiocellular carcinoma that produced both granulocyte-colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein. *Int J Clin Oncol* 11: 246-249, 2006.
- 13) Unsal E, Aksaray S, Koksai, Sipit T: Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 81: 604-607, 2005.

(平成19.11. 9受付, 20. 1. 8受理)